© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Bryostatin – der krebsbekämpfende Wirkstoff aus Moostieren (Bryozoa)

E.R. Wöss

Abstract: Bryostatin – chemotherapeutic agents produced in bryozoans. Marine invertebrates are sources of a diverse array of bioactive metabolites with great potential for development as drugs. The bryostatin – producing *Bugula neritina* and its specific symbiont *Endobugula sertula* constitute one promising model being used for anticancer treatment.

Key words: bryostatin, *Bugula neritina*, *Endobugula sertula*, symbionts, marine chemotherapeutic agents

Auf der Suche nach heilenden Wirkstoffen sind die Lebewesen der Ozeane ins Blickfeld der Mediziner und Pharmakonzerne gerückt. Man vermutet in den Meeresgewässern eine hohe Zahl von therapeutisch wirksamen Substanzen, so wurden bereits in den siebziger Jahren mehr als 80 marine Arten aufgelistet, die Stoffe enthalten, die potentiell in der Humanmedizin Verwendung finden könnten (YOUNGKEN & SHIMIZU 1975). Derzeit stehen unter dem Schlagwort „Apotheke aus dem Meer" folgende Verbindungen besonders im Visier chemisch-pharmazeutischer Untersuchungen:

Pseudopterosin C aus der Hornkoralle *Pseudopterogorgia elisabethae*: der entzündungshemmende Wirkstoff ist als möglicher Kortisonersatz im Gespräch, um bei rheumatischen Erkrankungen, Schuppenflechte und Asthma verwendet zu werden.

Conotoxin der Kegelschnecken der Gattung *Conus*: das Toxin wird von den räuberischen Schnecken bei der Jagd eingesetzt. Diese Peptide blockieren die neuromuskuläre Erregungsübertragung, wodurch Beutetiere paralysiert und getötet werden können.

Dolastatin 10 stammt aus dem Seehasen *Dolabella auricularia* und steht in der Hautkrebstherapie zur Diskussion. Der Wirkstoff befindet sich nun in der ersten Phase der klinische Erprobung.

Ecteinascidin 743 aus dem Manteltier *Ecteinascidia turbinata* gilt als sehr aussichtsreiches krebsbekämpfendes Mittel und wird ebenfalls bereits an Kranken getestet.

Arabinose-Nucleoside wurden bereits in den fünfziger Jahren in Schwämmen entdeckt und diesen Stoffen nachgebildete Syntheseprodukte finden heute in der Therapie bei Virusinfektionen und Krebserkrankungen Anwendung.

Discodermolid gilt gleichfalls als potenzielle krebsbekämpfende Substanz und wird aus dem Schwamm *Discodermia dissolute* gewonnen. Schwämme gelten als besonders lohnende Forschungsobjekte, sind doch bislang aus diesem Phylum mehr natürliche Wirkstoffe zur Extraktion gelangt als aus irgendeinen anderen Stamm wirbelloser mariner Tiere.

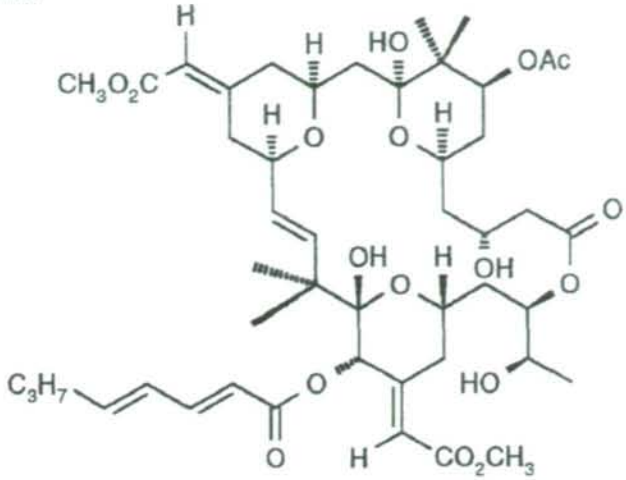
Bryostatin (Abb. 1) wird aus dem Moostier *Bugula neritina* (LINNAEUS) isoliert und ist gegen Tumorzellen wirksam. Die Substanz befindet sich in der klinischen Testphase II bei Patienten mit Leukämie, Lymphomen, Melanomen und bei der Behandlung von Eierstock- und Brustkrebs.

Bryostatin 1 wurde im Jahre 1968 in *Bugula neritina* entdeckt. Dieses Moostier (Abb. 2a-c) wächst in temperater und subtropischer Umgebung, aber erstaunlicherweise enthalten nur in Kalifornien und am Golf von Mexiko vorkommende Populatio-

Denisia 16, zugleich Kataloge der OÖ. Landesmuseen Neue Serie 28 (2005), 325–328

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

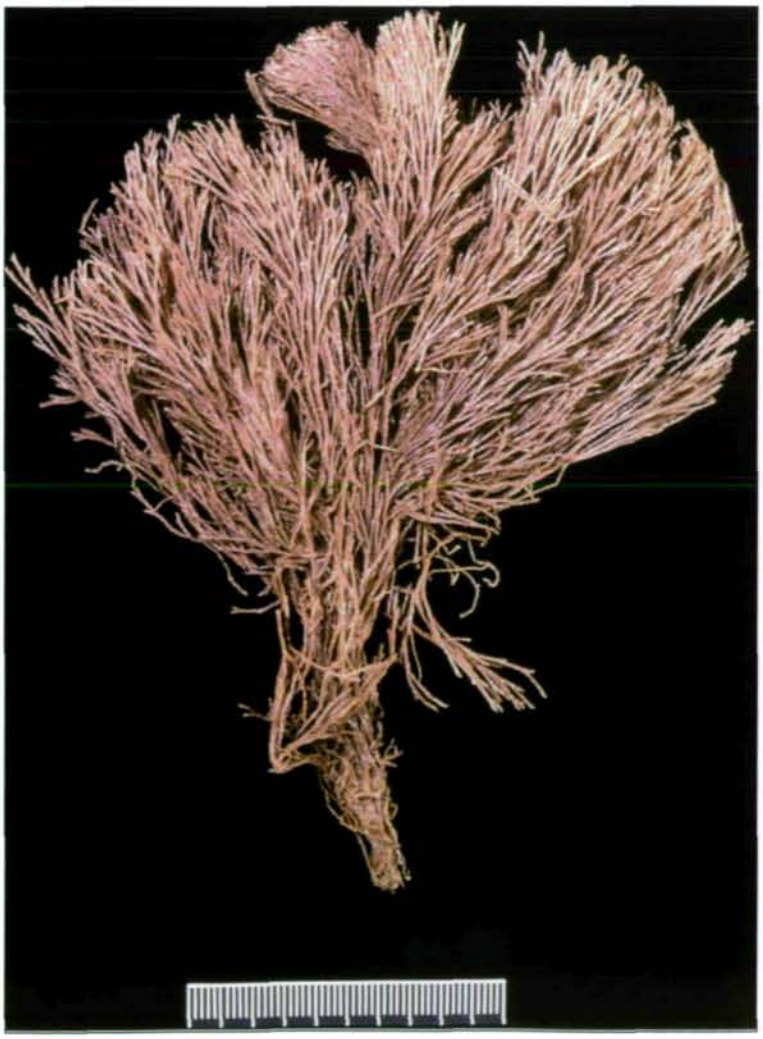
Abb. 1: Bryostatin-Formel.



© 1990-2004 **PKC Pharmaceuticals, Inc.** *All rights reserved.*

nen den Inhaltsstoff Bryostatin. Auf den Stützkonstruktionen der Ölplattformen im Golf von Mexiko ist *B. neritina* jedenfalls ein häufiges und geradezu dominierendes Element der „fouling community".

Abb. 2a: *Bugula neritina* – Kolonie aus Südafrika (Foto: P. Taylor, Natural History Museum, London).



Seit mehr als zwei Jahrzehnten steht *Bugula* nun im Zentrum biochemischer Studien. Das Hauptproblem bei Untersuchungen zu Bryostatin lag stets darin, nicht in ausreichender Menge über die Substanz verfügen zu können. So mussten für die Gewinnung von 18 Gramm Bryostatin 38 Tonnen des Moostieres gesammelt werden. Der Nachschub gestaltete sich letztendlich als unvorhersehbar und das Abernten hatte ungeahnte negative Langzeitfolgen. Jene Moostierpopulation, die für die Produktion von Bryostatin 1 im Rahmen der ersten klinischen Studien herangezogen worden war, brauchte Jahre, um sich wieder zu erholen. Die synthetische Herstellung im Labor erwies sich vorerst noch als zu aufwendig, so waren anfangs 70 kostspielige Verfahrensschritte notwendig, verglichen mit den üblichen 10 bis 15, die verwendet werden, um kommerziell entwicklungsfähige Drogen herzustellen. Der Gruppe um Wender von der Stanford University, die seit 1988 an der synthetischen Herstellung von Bryostatin arbeitete, gelang es schließlich, die Anzahl der Schritte auf 30 zu senken. Gegen Ende der Neunziger Jahre wurde von Chemikern der Harvard Universität Bryostatin 2, eine synthetische Form von Bryostatin 1, hergestellt und inzwischen kennen wir weitere fünfzehn Bryostatin-Varianten (EVANS et al. 1998).

Zu Beginn des neuen Jahrtausend erkannte man, dass Bryostatin ein Produkt von *Endobugula sertula* sei, eines in *Bugula neritina* beheimateten bakteriellen Symbionten (DAVIDSON et al. 2001). So reduzierte sich im Experiment bei Zugabe von Antibiotika sowohl das Bakterium als auch die Konzentration an Bryostatin im Moostier. Im Zuge weiterer Studien stellte sich heraus, dass *Endobugula sertula* nicht kultivierbar ist. Als zusätzliche Komplikation sei erwähnt, dass zwei morphologisch idente, kryptische Arten von *Bugula neritina* auf den Ölplattformen aufzufinden sind, wobei nur eine der beiden den Symbionten beherbergt (DAVIDSON & HAYGOOD 1999). Als Fortschritt ist hingegen zu vermerken, dass inzwischen in *Endobugula sertula* jene Gene identifiziert werden konnten, die Bryostatin produzieren. Das Ziel der Forschergruppe von Haygood an der University of California besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

darin, diese Gene des Bakteriums zu klonen und sie in einen Organismus zu transferieren, um dort größere Menge an Bryostatin entstehen zu lassen.

Dieses Beispiel der Gewinnung von Wirkstoffen aus symbiontischen Strukturen kann als zukunftsträchtiges Forschungsfeld der molekularen Mikrobiologie eingestuft werden, vor allem, da die Einbindung von gentechnischen Methoden eine ökonomisch akzeptable Produktionslösung in Aussicht stellt.

Abgesehen von diesen technischen Problemen, mit denen sich die Heilmittelerzeugung aus *Bugula neritina* konfrontiert sieht, ist in Europa im März 2004 ein therapeutischer Rückschlag zu vermelden. Die GPC Biotech AG in Martinsried in Deutschland, die sich 2001 die alleinigen Vermarktungsrechte von Bryostatin 1 bezüglich der Behandlung von Speiseröhrenkrebs für einen Zeitraum von sieben (USA) bzw. 10 (Europa) Jahren hatte sichern lassen, stellte die Entwicklung der Bryostatin-Produktpalette ein. Für die beiden Medikamente Bryostatin 1 und Bryologs (ein synthetisches Bryostatin-Produkt) war kein befriedigendes Verabreichungsschema gefunden worden, das eine Wirksamkeit des Präparats ohne schwerwiegende Nebenwirkungen ermöglicht hätte.

In den USA hingegen wird seit einem Jahr im John Hopkins Kimmel Cancer Center mit einer Kombination zweier natürliche Toxine, Bryostatin und Arsen, eine neue verheißungsvolle Behandlungsmethode gegen Leukämie getestet. Arsen wird seit längerem zur Behandlung bestimmter Formen der Leukämie eingesetzt und aktiviert dieselben Mechanismen zur Zellzerstörung wie Bryostatin. Durch die Kombination mit Bryostatin kann die zu verabreichende Dosis von Arsen einerseits auf ein Zehntel reduziert und andererseits der Wirkungsbereich des Medikaments erweitert werden.

Abschließend sei nochmals Haygood von der University of California zitiert, die einräumt, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unmöglich sei, ausreichende Mengen an Bryostatin für medizinische Behandlungen zu entwickeln. Dieses Problem stelle sich häufig bei der Gewinnung von Medikamenten aus Meeresorganismen ein. Allerdings wäre es ökologisch ebensowenig vertretbar, stünde eine ausreichende Anzahl von Tieren in natürlicher Umgebung zur Verfügung, diese in den benötigten Mengen abzuernten.

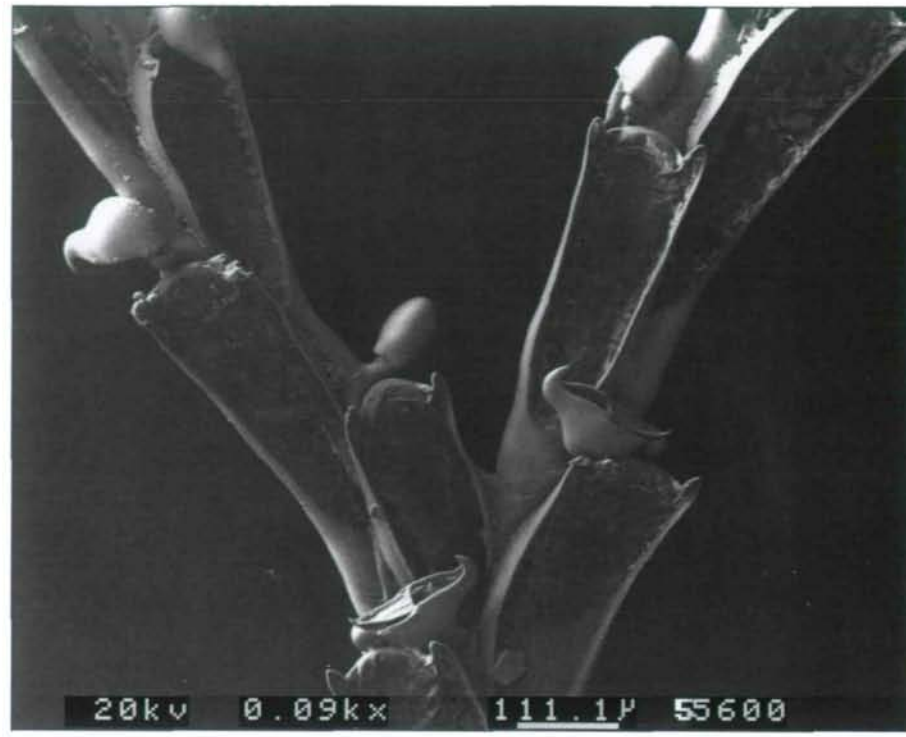
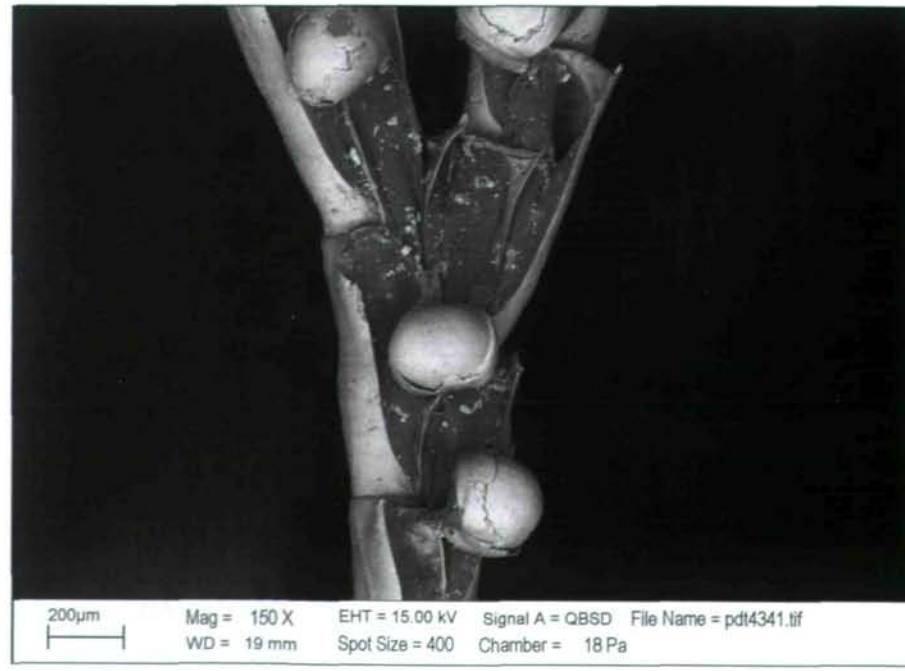


Abb. 2b: *Bugula sp.* mit Avicularien, Kolonie aus Eilat, Israel (Foto: P. Taylor, Natural History Museum, London).

Abb. 2c: *Bugula neritina* mit Ovicellen, Kolonie aus Porto do Founo, Brasilien (Foto: P. Taylor, Natural History Museum, London).



© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Literatur

DAVIDSON S.K & M.G. HAYGOOD (1999): Identification of sibling species of the bryozoan *Bugula neritina* that produce different anticancer bryostatins and harbor distinct strains of the bacterial symbiont "Candidatus *Endobugula sertula*". — Biol. Bull. **196**: 273-280.

DAVIDSON S.K, ALLEN S.W., G.E. LIM, ANDERSON C.M. & M.G. HAYGOOD (2001): Evidence for the biosynthesis of Bryostatins by the bacterial symbiont "Candidatus *Endobugula sertula*" of the bryozoan *Bugula neritina*. — Appl. Environm. Microbiol. **76**(10): 4531-4537.

EVANS D.A., CARTER P.H., CARREIRA E.M., PRUNET J.A., CHARETTE A.B. & M. LAUTENS (1998): Asymmetric synthesis of Bryostatin 2. — Angew. Chem. Int. Ed. **37**(17): 2354-2358.

YOUGKEN H.W. & Y. SHIMIZU (1975): Marine drugs: chemical and pharmacological aspects. — In: RILEY J.P. & G. SKIRROW (Eds.): Chemical Oceanography, Vol. 4. Academic Press, London: 269-317.

Greenpeace Magazin 3/00: Apotheke Ozean. — www.greenpeace-magazin.de.

http://haygoodlab.uscd.edu

http://medicinenet.com

http://stanford.edu

http://www.gpc-biotech.com/de/news_media

http://www.scio.ucsd.edu

Anschrift der Verfasserin:

Mag. Dr. Emmy R. WÖSS
Department für Limnologie
und Hydrobotanik
Universität Wien
Althanstraße 14
A-1090 Wien, Austria
E-Mail: emmy.woess@univie.ac.at